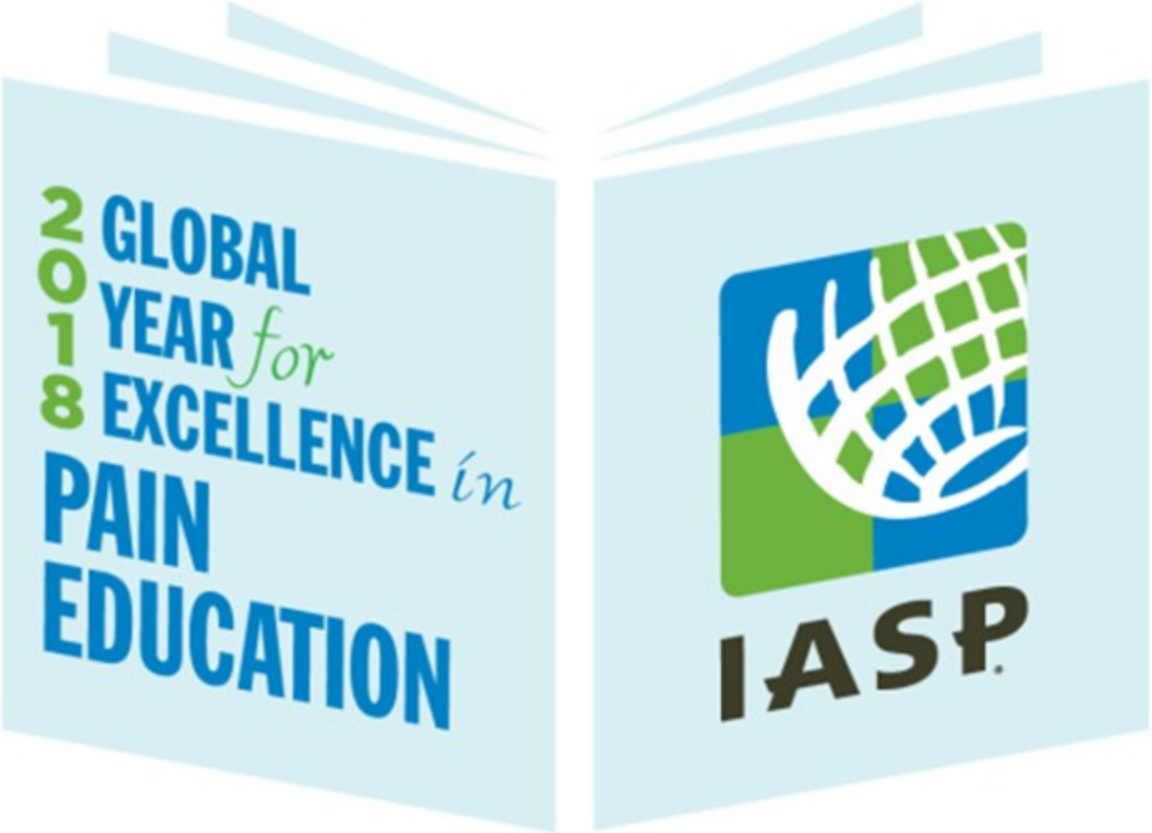
DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

# Edição de Maio de 2018
# Ano 18 - Número 214



Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 4, n. 10 (Maio/Junho de 2018) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

# DOL – Dor OnLine

# EDIÇÃO 214

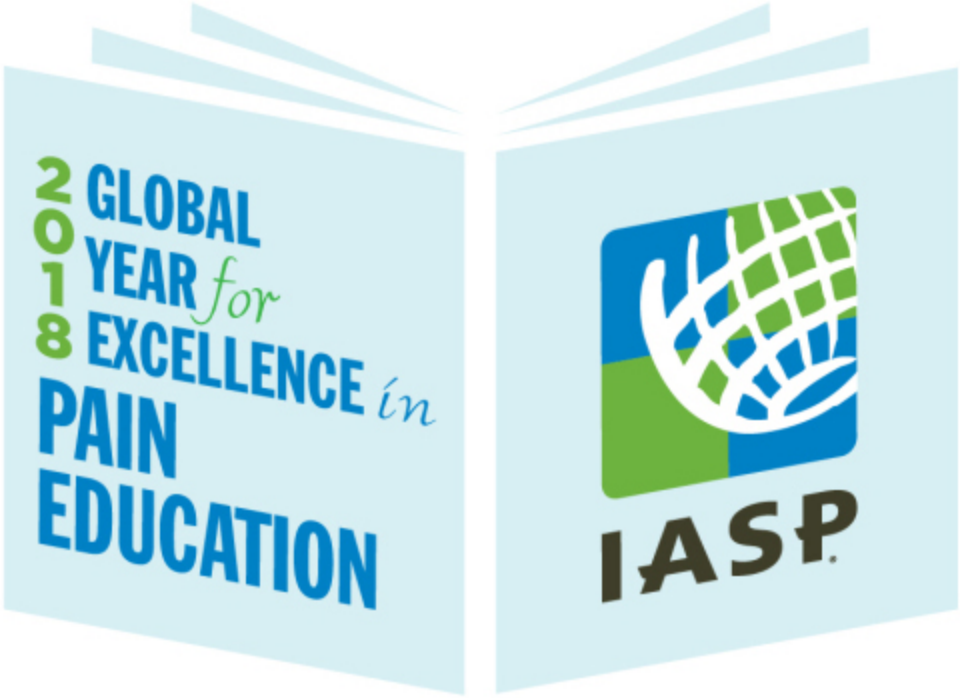
# Chamada da Edição

Caros leitores, essa edição de maio traz a vocês um editorial sobre o Ano Global da Excelência na Educação da Dor, promovido pela IASP. Temos também alertas de Divulgação Científica com temas sobro NGF e dor; terapia, educação e hipnose para a dor crônica; assim como o impacto desta dor em distúrbios mentais. Temos também um alerta sobre o uso de Celecoxibe em grávidas. Na seção de Ciência e Tecnologia, temos alertas sobre a dor crônica e ressonância magnética funcional; tratamento da dor da gota; o papel da IL-6 na dor do câncer ósseo; o papel do canal Kcns1 na dor neuropática; e do TLR4 na dor orofacial. Boa Leitura!

# Editorial do mês:

# Ano Global da Excelência na Educação da Dor

**Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento***




Este ano de 2018 foi eleito pela Associação Internacional de Estudo da Dor (IASP) como sendo o Ano Global da Excelência na Educação da Dor, como o tema “Fazendo a Ponte entre Conhecimento e Prática”.

Quatro domínios da Educação em Dor foram elencados para que o esforço do Ano Global surta efeitos. São eles: a educação pública, a educação de pacientes, a educação profissional e a pesquisa em educação da Dor [1].

A Associação irá desenvolver ao longo do ano de 2018 várias atividades, como a disponibilização de publicações, recursos e eventos. Existe uma seção dedicada ao material produzido por diversos especialistas da IASP que já conta com a tradução em cinco idiomas, incluindo o Português [1].

No aspecto da ponte entre o conhecimento e a prática, os desafios para este Ano Global são os mais variados. Existe a avaliação clara de que a formação em Dor dos curricula de profissionais de saúde é inadequada. Não é feito o desenvolvimento de competências na avaliação da Dor em pacientes, assim como o seu gerenciamento. Aspectos relacionados à segurança e eficácia do uso de opioides são deficientes na formação destes profissionais.

A formação profissional continuada, para além da graduação, na forma da especialização no gerenciamento da Dor é limitada. Além disso, o aporte do conhecimento atual em Dor tem sido transferido para a prática do gerenciamento em Dor de maneira inadequada, ou a passos lentos demais. A contribuição de pacientes e familiares geralmente não é considerada no planejamento do gerenciamento da Dor e no seu monitoramento.

Existe a intenção de fomentar o melhor entendimento da dor pelos relatos de pacientes e possibilitar a educação destes por profissionais, atividades e recursos. Existe um viés consistente da educação em Dor no conhecimento em detrimento do desenvolvimento de competências e habilidades assim como em melhores desfechos do gerenciamento para os pacientes. Este desenvolvimento tem

de ser interprofissional, através do treinamento com recursos apropriados e através da integração profissional e com o fornecimento de certificados válidos e reconhecidos.

A saúde pública não possui clareza sobre os impactos da Dor como fator em seu planejamento. Os pacientes de dor persistente e crônica possuem falta de acesso a informação quanto a recursos e tratamento para suas condições. O fomento a discussões qualificadas na esfera da administração pública esta sendo incentivado para a definição de temas e o avanço do Ano Global.

O material do Ano Global é livre para download e versa sobre vários temas, como uma avaliação do estado atual da Educação em Dor, assim como os desafios para a sua implantação. Além disso, o material também aborda como devem ser os modelos de curricula em Dor e como abordar suas implantações.

Neste material são definidas as Competências em Dor e delineamentos do curriculum da IASP para a Educação Profissional. Atrelado a isso, existe também material referente à Avaliação da Educação em Dor, assim como estratégias de avaliação de desempenho [1].

A Educação em Dor não é centrada apenas no profissional de Saúde, existe também a preocupação com os pacientes com Dor, e em como integrar as suas experiências e dúvidas na Educação em Dor. Uma seção é dedicada à Educação do Gerenciamento da Dor e autocuidado.

Também é abordada esta Educação no contexto de países com poucos recursos, de terceiro mundo, assim como a Educação on line, com a utilização de meios de comunicação social.

A pesquisa na Educação da Dor também é alvo das ações deste Ano Global. A distância entre o Conhecimento e a Prática tem de ser dimensionada e os guias para uma Educação efetiva devem ser delineados. Existe a necessidade de recursos de suporte a este tipo de pesquisa em educação.

O Boletim Dor On Line é uma ferramenta de divulgação científica e educação da Dor. Este projeto tem contribuído para a pesquisa da Educação da Dor com dois artigos recentes, tratando do projeto de extensão universitária a ele atribuído e da educação para profissionais de Saúde nas Instituições de Ensino Superior que promovem esta ação [2,3].

**Referências:**


- [1] Ano Global da Dor. IASP, 2018. Disponível em: https://www.iasp-pain.org/GlobalYear
- [2] NASCIMENTO, P. G. B. D.; Funez, M.I. ; LISBOA, S. F. S.; SANTOS, I. R.; RAMON, J. W. Projeto Dor On Line. Perspectiva Educomunicativa e Uso de Tecnologias de Aprendizagem. ETD: EDUCAÇÃO TEMÁTICA DIGITAL, v. 20, p. 555-569, 2018.]
- [3] Nascimento, Paulo G. B. D.; Funez, M.I. ; FERREIRA, S.H. Projeto Boletim Dor on Line: Projeto educacional desenvolvido dentro das atribuições de um Projeto de Extensão de Ação Continuada, Universidade de Brasília. Participação (UnB), v. 1, p. 20-29, 2016.


---


* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB.

# Pint of Science

Caro leitor, é com imenso prazer que em todas as edições do DOL tentamos trazer a você o que há de novo em relação à dor, sejam novos tratamentos, descobertas de novas moléculas sinalizadoras, novos exames, dentre outros. Nosso compromisso com você é em tentar desmistificar e simplificar um pouco a pesquisa que é base para todos estes novos conhecimentos e que, por vezes, parece tão distante de nós! Neste sentido, precisamos falar de um evento super bacana, ocorrido em diferentes cidades do Brasil, com o nome de "Pint of Science", que se refere a "um pouquinho de ciência". O evento ocorreu de 14 a 16 de maio em

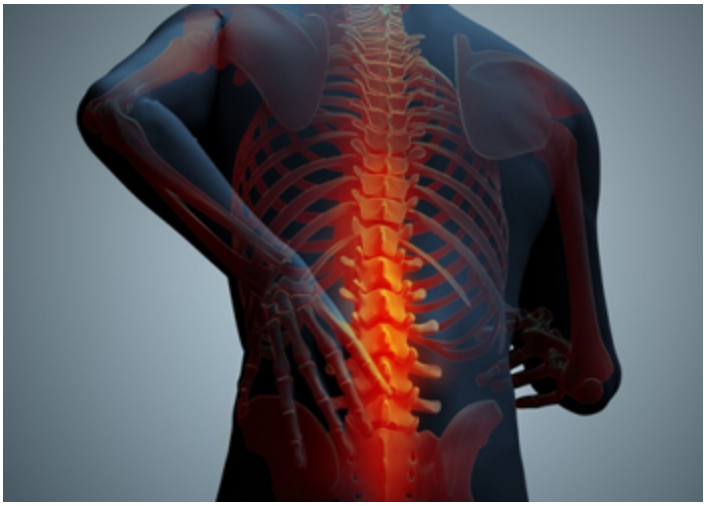
diferentes bares e restaurantes de mais de 50 cidades brasileiras. A ideia do evento é aproximar os cientistas do público em geral e discutir sem formalidades, de maneira acessível e divertida, temas que têm influência no cotidiano, trocando tubos de ensaio por canecas de cerveja e, entre um gole e um petisco, conversar sobre assuntos como febre amarela, funcionamento do cérebro ou efeito estufa. Se você não pôde participar desta edição, não se preocupe! Ano que vem terá mais! E é importante nossa participação como indivíduos de uma sociedade onde há universidades e centros de pesquisa ativos, onde há profissionais atuando na área da pesquisa. É importante neste cenário observarmos o anúncio feito pela União Europeia de um fundo de 120 bilhões de dólares para serem investidos em pesquisa naqueles países. E, mais ainda, na afirmação do membro do parlamento europeu, Christian Ehler, que disse: “Este é o investimento que precisamos para garantir a competitividade global e a liderança tecnológica da Europa”. Este fato demonstra a importância que investimentos na pesquisa têm para a prosperidade de um país e como estamos na contramão de tudo isso com os atuais cortes orçamentários na ciência e tecnologia. Precisamos, como pesquisadores, simplificar o produto de nossa pesquisa para uma linguagem que atenda a todos. Precisamos também, como sociedade em geral, nos informar e buscar entender os avanços que obtemos com as pesquisas aqui desenvolvidas para, todos juntos, defendermos este pilar tão importante de nossa sociedade! O DOL apoia a ciência no Brasil!

**Cássia Regina da Silva**

**Equipe DOL**

# 1. Hiperalgesia que dura semanas

## Fator de crescimento neural sensibiliza nociceptores na pele humana



O fator de crescimento neural (NGF) é um fator trófico que permite a sobrevivência dos nociceptores. Estes fornecem informações sobre potenciais lesões provocadas por estímulos nocivos, que consequentemente desencadearão uma resposta do organismo.

O NGF está relacionado à presença de hiperalgesia local provocada por estímulos mecânicos e elétricos que pode durar várias semanas. Para desmitificar esse fenômeno, foi desenvolvido um estudo com a participação de 11 voluntários saudáveis. Eles foram submetidos a injeções locais (dorso do pé) de NGF. Posteriormente, foi realizado um

teste conhecido por Microneurografia, que permitiu a avaliação dos nervos periféricos. Os dados demonstraram que o pré-tratamento com NGF, aparentemente, modifica as características dos nociceptores mecano-insensíveis, que passaram a apresentar características de nociceptores mecano-sensíveis. Foi constatado que a presença do NGF alterou o limiar nociceptivo, de modo que os estímulos mecânicos e elétricos fossem percebidos de forma mais intensa. Em outras palavras, o limiar à dor foi mais baixo.

**Thayná Moreira Gomes Marra**

**Referência:** Obreja O, Rukwied R, Nagler L, Schmidt M, Schmelz M, Namer B. Nerve growth factor locally sensitizes nociceptors in human skin. Pain [Internet]. 2017 159(3):1.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 24/04/2018 e aceito em 25/04/2018.

# 2. TAC para dor crônica realizada on-line é mediada pela flexibilidade psicológica

## O uso da terapia online para o tratamento da dor crônica

Atualmente vários tipos de terapia são utilizados para o controle e tratamento da dor. Um dos achados mais recentes é a efetividade das terapias online para tal fim. Um estudo recente realizou um ensaio clínico no qual foi utilizada uma terapia cognitivo-comportamental chamada Terapia de Aceitação e Comprometimento (TAC) de forma online para averiguar sua efetividade no tratamento da dor crônica. Essa terapia se baseia na premissa de que o sujeito deve se conscientizar de seus sentimentos - bons ou ruins, a fim de que possa reagir a eles baseado em seus próprios valores e princípios. Os achados do estudo expuseram o sucesso da terapia, explicitando que há melhora dos sintomas dos pacientes submetidos a tal terapia.

A partir deste estudo, foi realizada uma nova pesquisa estudando a interferência da flexibilidade psicológica (FP) na TAC. A FP é a base teórica da TAC, uma vez que diz respeito sobre a possibilidade de não evitar sensações aversivas, podendo escolher o curso da ação que se

aproximará mais de seu objetivo, que, no caso, é o controle da dor.

Neste estudo os autores identificaram que a FP está intimamente relacionada à TAC online e que essa terapia se apresenta bastante eficiente para o controle da dor crônica.

**Nycole Filincowsky Ribeiro**

**Referência:** Lin J, Klatt LI, McCracken LM, Baumeister H. Psychological flexibility mediates the effect of an online-based acceptance and commitment therapy for chronic pain: an investigation of change processes. Pain. 2018; 159(4):663-672.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 25/04/2018 e aceito em 25/04/2018.

# 3. A educação da dor associada à hipnose clínica melhora a dor lombar crônica

## “A orquestra do cérebro pode tocar uma música diferente”

A dor lombar é uma condição que afeta grande número de pessoas, contudo os tratamentos convencionais são na maioria das vezes marcados por um alto investimento financeiro que geram resultados insatisfatórios. Diante desse quadro, tratamentos alternativos, tais como a hipnose, vêm sendo procurados a fim de resolver este paradigma.

Neste estudo, um conjunto de cem voluntários foi dividido em dois grupos sendo que um recebeu a educação da dor (PE) para compreender os processos biológicos e patológicos do corpo e outro recebeu, além dessa terapia, sessões de hipnose clínica (PE + CH) por meio da indução ao foco em situações que gerem conforto e da conscientização de que o cérebro é capaz de gerar estímulos confortáveis, para tratar a dor lombar crônica inespecífica ao longo de duas semanas.

Após o período de intervenção, observou-se que o grupo PE + CH sofreu uma diminuição da intensidade e catastrofização da dor além de relatarem menor incapacidade para realização de suas atividades. Entretanto,

em estudos anteriores a aplicação da hipnose sem tratamento adicional não obteve desfecho significativo, colaborando assim para a admissão de um método que combine o tratamento convencional com a hipnoterapia.

Desta forma, conclui-se que a hipnoterapia potencializa os efeitos da terapia convencional a curto e médio prazo, porém mais pesquisas são necessárias para averiguar qual combinação terapêutica é mais eficaz em meio a uma diversidade biopsicossocial que concebe tipos diferentes de dor.

**Giovanna França Alves**

**Referência:** Rizzo RRN, Medeiros FC, Pires LG, Pimenta RM, McAuley JH, Jensen MP, Costa LOP. Hypnosis Enhances the Effects of Pain Education in Patients with Chronic Non-Specific Low Back Pain: a Randomized Controlled Trial. J Pain. 2018. pii: S1526-5900(18)30124-X. doi: 10.1016/j.jpain.2018.03.013. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 10/05/2018 e aceito em 10/05/2018.

# 4. Dor como um fator de risco para transtornos mentais

## A dor como fator de risco para o surgimento e recorrência dos transtornos mentais

O presente estudo tem por objetivo demonstrar a relação da dor com o surgimento e recorrência dos Transtornos Mentais (TM), como depressão, ansiedade e uso de substâncias. Em um primeiro momento, realizou-se uma entrevista diagnóstica e depois o acompanhamento dos entrevistados durante três anos.

Observou-se que ser do gênero feminino, idoso, ter baixa escolaridade, não ter emprego remunerado e a presença prévia de transtornos de humor e ansiedade são fatores associados à gravidade e à interferência da dor nas atividades diárias. Além disso, a presença de dor eleva

aproximadamente 2 vezes a chance do desenvolvimento de transtornos de humor e ansiedade.

Desta forma, destaca-se que a dor inespecífica é um fator de risco para os transtornos mentais. Como parte da abordagem terapêutica é necessária a inclusão de cuidados preventivos para a manutenção da saúde mental.

**Marília Pereira da Silva**

**Referência bibliográfica:** de HEER, E.W. et al. Pain as a risk factor for common mental disorders. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: a longitudinal, population-based study. Pain. 2018. 159(4):712-718.

Alerta submetido em 10/05/2018 e aceito em 10/05/2018.

# 5. Celecoxibe, quando utilizado no último trimestre de gestação, eleva o risco de parto prematuro

## Estudo clínico canadense mostra evidências

A utilização de medicamentos anti-inflamatórios durante o período gestacional torna-se, muitas vezes, necessária devido à presença de doenças reumáticas, auto-imunes, processos inflamatórios ou dor. Os anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) ganham destaque em virtude da sua ampla utilização nestas condições, principalmente em países desenvolvidos.

Pesquisadores de Quebec (Canadá) avaliaram, por meio de estudo coorte, dados de gestantes entre os anos de 1998 e 2009 em relação ao risco de parto prematuro associado a vários fatores, dentre eles, o objeto de estudo: a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores de COX-2 em gestantes no período de até 3 meses antes do parto. A pesquisa comparou dados de gestantes que tiveram parto prematuro, expostas e não expostas aos medicamentos em questão.

Os resultados confirmaram a potencialidade indutora de parto prematuro do celecoxibe, um tipo de inibidor de COX-2. Gestantes que fizeram uso do mesmo, no tempo estabelecido pela pesquisa, apresentaram risco de 3,41 vezes maior de parto prematuro. A utilização de 2 tipos de anti-inflamatórios não esteroidais eleva em 3,82 a chance de parto prematuro.

Os dados obtidos nesta pesquisa podem orientar profissionais da saúde que atuam diretamente no tratamento de doenças em gestantes em que o uso destes medicamentos é necessário.

**Eliane Vieira Rosa**

**Referência:** Bérard A, Sheehy O, Girard S, Zhao JP, Bernatsky S. Risk of preterm birth following late pregnancy exposure to NSAIDs or COX-2 inhibitors. Pain. 2018; 159(5):948-955.

# 6. A conectividade cerebral em modelo de dor crônica

## Imagens por ressonância magnética funcional demostram reorganizações cerebrais em estado de dor crônica

A metástase óssea desencadeia um quadro de dor crônica que envolve aspectos nociceptivos. No entanto, as consequências desse estado estão estabelecidas a nível periférico e medular e as implicações na conectividade funcional do cérebro ainda continuam desconhecidas. Nesse contexto, a ressonância magnética funcional tem se tornado um método potencial para diversos estudos de funções cerebrais. Isso se deve, em grande parte, à boa resolução temporal e espacial em comparação a outros métodos. O método consiste correlacionar a variação do sinal da imagem adquirida por ressonância magnética com uma

variação temporal. O estudo em questão examinou mudanças de conectividade no cérebro por ressonância magnética funcional que estão associadas ao desenvolvimento de dor em um modelo animal com câncer ósseo metastático. Além disso, os autores correlacionaram alterações de conectividade funcional com leituras comportamentais de dor (teste de Von Frey) e por fim analisaram os efeitos do tratamento antitumoral (Ácido zoledrônico). Os pesquisadores descobriram mudanças nas redes funcionais no cérebro (córtex cingulado, córtex pré-frontal, estriado ventral e, em menor extensão, hipocampo dorsal e córtex piriforme) em resposta à dor provocada por metástases de câncer tibial. Os resultados apresentados sugerem que ressonância magnética funcional pode ser útil para o desenvolvimento de novas terapias e estudos translacionais.

## Ivo Vieira de Sousa Neto

**Referência:** Buehlmann, D., Grandjean, J., Xandry, J., & Rudin, M. Longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging in a mouse model of metastatic bone cancer reveals distinct functional reorganizations along a developing chronic pain state. Pain. 2018; 159(4), 719-727.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 27/04/2018 e aceito em 27/04/2018.

# 7. Efeitos do acido hialurônico sobre a atividade neuronal e dor articular em modelo animal com gota aguda

## O ácido hialurônico ajuda na diminuição do comportamento doloroso da gota aguda?

Os mecanismos pelos quais a deposição de cristais de urato monossódico na gota ativa os nociceptores articulares não são completamente compreendidos. Pesquisadores tentaram reproduzir os sinais da artrite gotosa dolorosa injetando na articulação do joelho de ratos, cristais amorfos ou em forma de agulha. A inflamação induzida por estes cristais e os sinais de dor foram correlacionados com as mudanças na frequência de disparo dos impulsos das fibras nervosas do nociceptor da articulação durante movimentos. O edema articular, a alodinia mecânica e fria e a hiperalgesia, apareceram 3 horas após a injeção dos cristais concomitantemente com o aumento da atividade do nociceptor da articulação provocada pelo movimento. Os efeitos inflamatórios e eletrofisiológicos foram semelhantes tanto para os cristais amorfos como para os cristais em forma de agulha. Tais resultados mostram que a ativação dos

nociceptores não é desencadeada pela estimulação mecânica direta destes pelos cristais, mas é causada principalmente pela liberação de mediadores excitatórios pelas células inflamatórias ativadas pelos cristais. Contudo após a injeção intra-articular de ácido hialurônico de alto peso molecular foi possível observar a redução dos sinais comportamentais de dor e da atividade exacerbada do nociceptor articular. Isto provavelmente porque o ácido hialurônico apresenta efeito viscoelástico nas forças mecânicas atuantes sobre as terminações sensoriais articulares sensibilizadas e pela interação com os canais de transdução expressos nos terminais dos nociceptores articulares. Diante destes achados infere-se que ainda são necessários mais estudos que corroborem para o entendimento dos efeitos benéficos do ácido hialurônico intra-articular para o tratamento da gota.

**Karenina Guida**

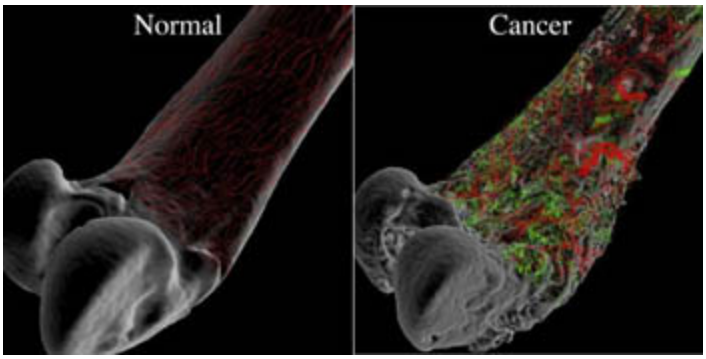
**Referência:** Marcotti A, Miralles A, Dominguez E,Pascual E, Gomis A, De La Pen E, Belmonte C. Joint nociceptor nerve activity and pain in an animal model of acute gout and its modulation by intra-articular hyaluronan. Pain. 2018; 159(4):739-748.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 27/04/2018 e aceito em 27/04/2018.

# 8. Bloqueio da sinalização da interleucina-6 modifica câncer ósseo

## A descoberta terapêutica que impacta a progressão do câncer ósseo e promove o controle da dor




Pesquisadores determinaram as consequências da inibição da sinalização de IL-6 usando o composto TB-2-081 na manutenção da integridade óssea, progressão tumoral e dor em um modelo de câncer em ratos.

A descoberta de terapias que podem impactar a progressão do câncer, assim como proporcionar um controle álgico adequado, notoriamente possui um alto significado terapêutico, uma vez que, devido ao seu caráter debilitante, a metástase do câncer para o sistema musculoesquelético representa uma diminuição na qualidade de vida dos pacientes.

As altas taxas de interleucina-6 em pacientes com metástase óssea estão associadas ao estágio avançado da doença, resistência ao efeito de fármacos e um menor tempo de sobrevida.

Foi utilizado um modelo experimental de câncer ósseo que provocou aumento nos níveis de IL-6 tanto no exsudato ósseo como no plasma, produzindo dor contínua, hipersensibilidade e fratura óssea que foi observada após aproximadamente 12 dias. A inibição da IL-6 preveniu a dor óssea contínua induzida pelo tumor e a hipersensibilidade sem alterar o crescimento tumoral, reduzindo a remodelação óssea e o tempo de fratura.

Esses achados indicam que o bloqueio da sinalização da IL-6 representa uma estratégia viável modificadora do progresso da doença a fim de prevenir remodelação óssea induzida por tumor, permitindo a estabilização óssea e diminuição da incidência de fraturas, bem como diminuição da dor e consequente melhora da qualidade de vida de pacientes.

## Jhonata da Cruz Matos

**Referência:** Remeniuk B, King T, Sukhtankar D, Nippert A, Li N, Li F, Cheng K, Rice KC, Porreca F. Disease modifying actions of interleukin-6 blockade in a rat model of bone cancer pain. Pain. 2018; 159(4):684-698.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde

do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 27/04/2018 e aceito em 27/04/2018.

# 9. Sensibilidade aumentada a dor neuropática em camundongos deficientes para o canal de potássio voltagem dependente Kcns1

## Estudo demonstra importante regulador da dor

Os canais de potássio voltagem dependentes (Kv) são reguladores chave da excitabilidade nociceptiva. De fato, a atividade dos canais Kv nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) limita a excitabilidade neuronal e sua expressão reduzida está relacionada com uma série de síndromes dolorosas, tais como neuropatias de origem metabólica (ex. diabética) e traumáticas (lesão de nervo apos acidentes, amputações) bem como em doenças autoimunes. Interessantemente, o gene Kcns1 que codifica a proteína do canal de potássio voltagem dependente subfamília S membro 1 (KCNS1) em humanos, foi o primeiro gene Kv relacionado ao desenvolvimento da dor crônica em humanos. De fato, através de análises genéticas foi possível relacionar polimorfismos no Kcns1 há uma maior

sensibilidade a dor em condições normais, bem como há uma maior propensão para o desenvolvimento de dor do membro fantasma, dor nas costas entre outras. O Kcns1 é abundantemente expresso no GRD, medula espinhal e cérebro, mas não está presente em tecidos não neuronais, como músculo, coração, pulmão, rim e fígado. Interessantemente, nos neurônios sensoriais de ratos, o RNA mensageiro de Kcns1 é rapidamente regulado após lesão de nervo o que leva ao desenvolvimento de fenótipos dolorosos. Ainda, a redução do Kcns1 leva a hiperexcitabilidade neuronal e um aumento na sensibilidade mecânica em ratos naive, sugerindo que o canal Kcns1 tem uma atividade fisiológica no controle da dor. No estudo publicado recentemente no periódico Pain, Tsantoulas e colaboradores observaram que o canal é expresso predominantemente no corpo celular e axônio de neurônios mielinizados, tais como fibras A e A. Ainda, na medula espinhal o Kcns1 foi encontrado nas laminas III-V do corno dorsal onde está a terminação nervosa da maioria das fibras sensoriais do tipo A. Para estudar o papel do Kcns1 na periferia, os autores geraram um camundongo deficiente para Kcns1 somente no GRD e observaram que a ausência de Kcns1 leva em um pequeno aumento nos limiares mecânicos basais sem nenhuma alteração no processamento da informação dolorosa do tipo térmica. Na sequencia, foi demonstrado que após indução de neuropatia os camundongos deficientes para Kcns1 apresentaram uma resposta exacerbada a dor mecânica e hipersensibilidade a estímulos frios nocivos e inócuos, consistente com atividade aumentada das fibras do tipo A. Deste modo, podemos concluir que restaurar a função do canal Kcns1 na periferia pode ser uma estratégia terapêutica para o tratamento de dores crônicas.

**Larissa Garcia Pinto**

**Referência:** Tsantoulas C, Denk F, Signore M, Nassar MA, Futai K, McMahon SB. Mice Lacking Kcns1 in Peripheral Neurons Show Increased Basal and Neuropathic Pain Sensitivity. Pain. 2018. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001255. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 01/05/2018 e aceito em 01/05/2018.

# 10. A deficiência de TLR4 reduz a alodinia mecânica generalizada

## TLR4 participam na dor disseminada da região orofacial para locais distantes do corpo

A dor crônica orofacial como a neuralgia trigeminal é uma condição grave que afeta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Estudos clínicos mostram que a dor orofacial frequentemente se espalha para área simétrica adjacente ou contralateral, ou mesmo para regiões distantes do corpo e a dor generalizada é mais persistente do que a dor na região facial. A sensibilização à dor após transecção parcial do nervo infraorbital (p-IONX) em camundongos não apenas se apresenta na região orofacial, mas também se espalha para partes distantes do corpo. Neste estudo os autores avaliaram a participação de receptores toll-like 4 (TLR4) na dor generalizada após p-IONX. O TLR4 é um receptor altamente conservado, de reconhecimento de padrão imune inato. Após uma lesão tecidual ou estresse celular, uma variedades de ligantes endógenos conhecidos como padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) são liberados e se ligam aos TLR4. A ativação de TLR4 pode ativar duas vias distintas, a de MyD88 que aumenta a produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas e a de TRIF que modula negativamente a MyD88.

Foram utilizados cepas de camundongos do tipo selvagem e modificados geneticamente que apresentam a deleção do gene TLR4 e nos dias 2, 3,7,11 e 14 após a cirurgia foi avaliado a hiperalgesia mecânica (filamentos de Von Frey) e térmica (laser infravermelho) na região de inserção das vibrissas e na pata dos camundongos. Os resultados demonstram que os camundongos do tipo selvagem mostraram hipersensibilidade na pata traseira após p-IONX, indicando a disseminação da dor neuropática da região orofacial para locais distantes do corpo, entretanto a deficiência de TLR4 e o antagonismo farmacológico por LPS-RS intracisternal ou intratecal, revogou o desenvolvimento de alodinia mecânica, mas não hiperalgesia térmica na pata traseira. Paralelamente, o MyD88 foi regulado positivamente na medula espinhal de camundongos do tipo selvagem. Estes resultados juntos demonstram que a via de sinalização de TLR4 dependente do MyD88 espinhal contribui para a disseminação da dor neuropática trigeminal da região orofacial para os locais distantes do corpo, com restrição a alodinia mecânica. Este estudo mostrou que a alodinia mecânica e hiperalgesia térmica disseminada compartilham mecanismos diferentes e a via de sinalização de TLR4 dependente de MyD88 espinhal, sendo um potencial alvo de drogas para o manejo da alodinia generalizada.

## Erika Ivanna Araya Pallarés

**Referência:** Hu TT, Wang RR, Tang YY, Wu YX, Yu J, Hou WW, Lou GD, Zhou YD, Zhang SH, Chen Z. TLR4 deficiency abrogated widespread tactile allodynia, but not widespread thermal hyperalgesia and trigeminal neuropathic pain after

partial infraorbital nerve transection. Pain. 2017. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001100. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 19/05/2018 e aceito em 19/05/2018.

# O Projeto DOL

## Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

# Expediente

## Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

## Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

## Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

## Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

## Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

## Conselho Editorial


- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Ana Carolina Alves Melo de Moura

- Giovanna O. de Brito
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Letícia Menezes Rodrigues
- Lílian Thaís Veras de Carvalho
- Mariane Aparecida da Silva Marques
- Marília Pereira da Silva
- Paola Costa Carvalho
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thatiane Sandielen Lima Soares
- Thayná Moreira Gomes Marra

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em

Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King’s College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal  área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

## Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0